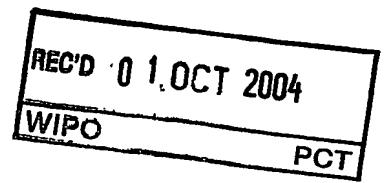


PCT/BO4101755



# Ministero delle Attività Produttive

*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*

*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*

*Ufficio G2*

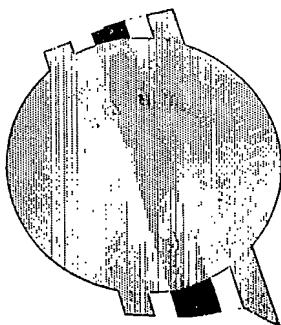
Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
Invenzione Industriale N. RM 2003 A 000288 del 10.06.2003



Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, li..... 13 SET. 2004



IL FUNZIONARIO  
Paola Giuliano  
Dr.ssa Paola Giuliano



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

PROSPETTO A

NUMERO DOMANDA

REG. A RM 2003 A 000288

DATA DI DEPOSITO 11.01.106/12.10.03

NUMERO BREVETTO

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione | \_\_\_\_\_

Residenza | \_\_\_\_\_

D. TITOLO

SOMMINISTRAZIONE SUBLINGUALE DI ANTINFAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

|  
|  
|

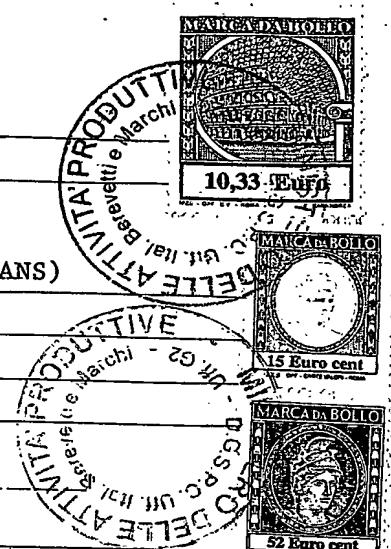
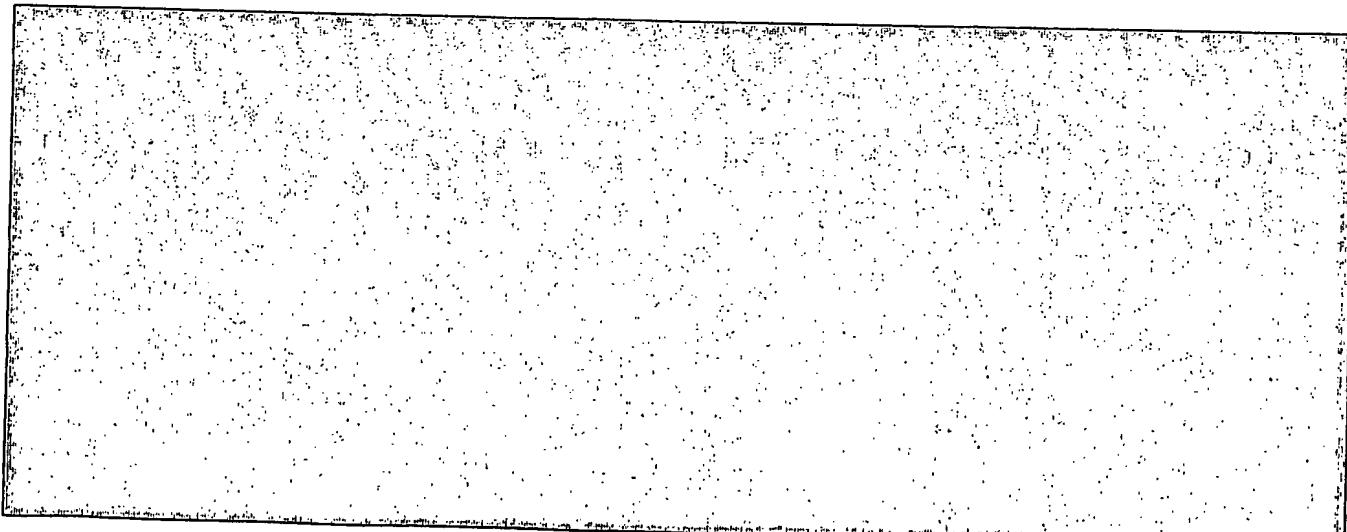
Classe proposta (sez./cl./scl.) | \_\_\_\_\_

(gruppo/sottogruppo) | 1/1

L. RIASSUNTO

Questa invenzione riguarda un metodo di somministrazione per via sublinguale di antinfiammatori non steroidei, indicati come FANS, che permette di ridurne consistentemente la dose terapeutica, col vantaggio aggiuntivo di aumentare la rapidità degli effetti e di migliorare la tollerabilità.

M. DISEGNO



RM 2003 A 000288

DESCRIZIONE

Domanda di brevetto per INVENZIONE INDUSTRIALE dal  
per titolo:

"SOMMINISTRAZIONE SUBLINGUALE DI ANTINFiammATORI NON  
5 STEROIDEI (FANS)"

A nome: Valerio CIOLI, di nazionalità italiana  
e residente a ROMA

Inventore: Valerio CIOLI

\*\*\*\*\*

10 Questa invenzione riguarda un metodo di somministrazione per via sublinguale di antinfiammatori non steroidei, qui di seguito indicati come FANS, che permette di ridurne consistentemente la dose terapeutica, col vantaggio 15 aggiuntivo di aumentare la rapidità degli effetti e di migliorare la tollerabilità.

I FANS sono farmaci diffusamente impiegati per il controllo di manifestazioni infiammatorie di vario tipo, generalmente accompagnate da dolore e febbre.

20 La somministrazione orale, sotto forma di preparati da deglutire, è quella più comune. Essa presenta, tuttavia, alcuni inconvenienti che interessano, in maniera più o meno evidente, tutta questa classe di farmaci.

25 Innanzi tutto è noto che i FANS possono produrre

Nc

lesioni a carico dell'apparato gastrointestinale, consistenti in ulcere, erosioni ed emorragie (Gabriel et al., 1991). Questo fenomeno è imputabile in parte al meccanismo d'azione centrale dei FANS, lo stesso che ne spiega anche le proprietà antinfiammatorie (Roberts e Morrow, 2001), in parte ad un'azione di contatto, che si verifica localmente sulla parete gastro-intestinale con la quale questi farmaci vengono a contatto dopo essere stati deglutiti.

I danni del primo tipo si manifestano dopo l'assorbimento sistematico e sono indipendenti dalla via di somministrazione, mentre quelli del secondo tipo precedono l'assorbimento e sono legati alla somministrazione orale.

Studi sull'animale e sull'uomo hanno dimostrato che la somministrazione orale contribuisce significativamente all'insorgenza di questi effetti collaterali. Nel ratto alcuni FANS causano lesioni gastrointestinali significativamente più gravi per via orale che dopo somministrazione parenterale (Pfeiffer e Lewandowski, 1971; Cioli et al., 1979). Lo stesso fenomeno è stato osservato nell'uomo ed è spiegato dal fatto che, dopo somministrazione orale, i FANS vengono direttamente in contatto con la mucosa gastrointestinale: in questo modo, i loro effetti

tossici locali si sommano a quelli esplicati dopo l'assorbimento sistematico (Bjarnson e Thjodleifsson, 1999; Roberts e Morrow, 2001)

Un altro aspetto negativo della somministrazione orale è di comportare un primo passaggio attraverso il fegato: di conseguenza, i FANS raggiungono elevate concentrazioni in quest'organo, con formazione di metaboliti reattivi che possono produrre uno stress ossidativo e causare danni mitocondriali. Nei soggetti sensibili (idiosincrasia metabolica), ne possono derivare reazioni hepatotossiche, anche gravi (Boesterli, 2002).

Per ridurre gli inconvenienti legati alla somministrazione orale, i FANS possono essere somministrati in formulazioni gastro-resistanti, che non rilasciano il principio attivo nello stomaco. In questo modo si migliora la tollerabilità gastrica, ma non si evitano le erosioni dovute al contatto diretto del principio attivo con la mucosa intestinale, che possono essere altrettanto pericolose (Davies, 1999).

Inoltre, i FANS possono essere somministrati per via iniettiva e transdermica. In questo modo si evita l'effetto di contatto a livello gastrico e intestinale e si elimina il primo passaggio attraverso il fegato, potendo così attenuare gli

NC



effetti epatotossici. Entrambe queste vie di somministrazione, tuttavia, presentano svantaggi, che devono essere tenuti presenti (Wilkinson, 2001).

La via iniettiva obbliga al mantenimento dell'asepsi, 5 può causare dolore e rende difficile l'automedicazione.

La via transdermica non è sempre utilizzabile per problemi di dosaggio e comporta un assorbimento lento, difficilmente compatibile col trattamento di 10 condizioni infiammatorie acute, che richiedono trattamenti di pronta efficacia; pochi farmaci, inoltre, penetrano facilmente attraverso la cute intatta.

Infine, un'altra possibilità è offerta dalla via 15 rettale, che però comporta un assorbimento piuttosto irregolare e può irritare la mucosa dell'ultimo tratto dell'intestino; essa, inoltre, riduce, ma non elimina l'effetto di primo passaggio nel fegato (Wilkinson, 2001).

Quindi, ad oggi, la somministrazione per via 20 sublinguale di antinfiammatori non steroidei non è mai stata oggetto di studio o approfondimento.

Sorprendentemente, gli inconvenienti sopra lamentati vengono superati mediante la somministrazione 25 sublinguale dei FANS poiché dal cavo orale i farmaci

raggiungono direttamente la vena cava superiore, in questo modo si elimina la componente locale dell'azione lesiva gastrointestinale e si evita il primo massiccio passaggio attraverso il fegato.

5 La somministrazione per via sublinguale consente di ridurre consistentemente la dose terapeutica, rispetto ad una formulazione orale contenente lo stesso agente antinfiammatorio, col vantaggio di aumentare la rapidità degli effetti e di migliorare 10 la tollerabilità. Inoltre, la somministrazione sublinguale è di facile esecuzione.

I sopra citati vantaggi sono emersi impiegando, per via sublinguale, svariati principi attivi rappresentativi dell'intera classe dei FANS, come per 15 esempio la nimesulide.

La nimesulide, come è noto, è particolarmente efficace nelle forme acute accompagnate da dolore. Il suo impiego, tuttavia, può causare reazioni avverse a carico del tratto gastrointestinale e, soprattutto, 20 del fegato (REFI 2000).

Nella sperimentazione eseguita le preparazioni sublinguali impiegate consistevano di compresse divisibili in due parti.

Nel corso di questa sperimentazione è 25 inaspettatamente emerso che la somministrazione

NC

sublinguale dei FANS permette di ridurne consistentemente la dose terapeutica necessaria per ottenere l'effetto antinfiammatorio desiderato.

La sperimentazione è stata successivamente approfondita sia trattando in tempi successivi gli stessi pazienti con la preparazione orale tradizionale e con quella sublinguale, sia confrontando gruppi di pazienti trattati nei due modi. Oltre a permettere di ridurne consistentemente la dose terapeutica, la somministrazione sublinguale presenta il vantaggio aggiuntivo di migliorare la rapidità degli effetti, che nelle condizioni infiammatorie acute è di grande importanza, e la tollerabilità dei FANS. La constatazione relativa alla riduzione del dosaggio necessario per ottenere un pieno effetto terapeutico non era mai stata evidenziata nell'arte precedente.

In maniera vantaggiosa, gli eccipienti utilizzati per le preparazioni sublinguali dei FANS sperimentati sono stati accuratamente selezionati tra gli eccipienti disponibili nella tecnica farmaceutica.

I migliori eccipienti si sono dimostrati quelli che favoriscono la cessione del principio attivo, riducendo il possibile rischio di lesioni locali a carico della mucosa orale esposta al contatto diretto

NC

col FANS.

Utilizzando tali tipi di eccipienti, nel corso della sperimentazione eseguita su pazienti, non sono mai stati rilevati danni del tipo sopra citati.

5 A solo titolo esemplificativo, (Esempio 1), una preparazione sperimentata presentava la seguente composizione in eccipienti:

Nimesulide	mg 100,0
Mannitolo	mg 200,0
10 Sodio saccarinato	mg 30,0
Cellulosa microcristallina	mg 100,0
PEG 6000 polvere	mg 5,0
Acido citrico	mg 30,0
Magnesio stearato	mg 20,0
15 Aroma menta	mg 20,0

A solo titolo esemplificativo, (Esempio 2), un'altra preparazione sperimentata presentava la seguente composizione in eccipienti:

Nimesulide	mg 50,0
20 Mannitolo	mg 100,0
Sodio saccarinato	mg 5,0
Cellulosa microcristallina	mg 50,0
PEG 6000 polvere	mg 2,5
Acido citrico	mg 25,0
25 Magnesio stearato	mg 5,0

NC



Aroma menta

mg 10,0

I pazienti sembrano preferire le compresse dimensioni più piccole, ma i motivi sembrano essere solo psicologici, dato che dal punto di vista della

5 riduzione del dosaggio terapeutico, della rapidità degli effetti e della tollerabilità la grandezza delle compresse e la loro formulazione è stata ininfluente. La riduzione del dosaggio terapeutico sembra dipendere, quindi, più dalla via di  
10 somministrazione, che dalla formulazione della preparazione, anche se ovviamente un'influenza di quest'ultima non si può escludere.

Maggiori vantaggi si ottengono utilizzando compresse capaci di disgregarsi rapidamente in quanto si  
15 facilita l'assorbimento dei FANS e si riduce il rischio di lesioni locali.

Tutte le preparazioni sublinguali utilizzate nella sperimentazione sono caratterizzate da una pronta disgregazione.

20 La sperimentazione ha coinvolto vari FANS come ad esempio il ketoprofene, la nimesulide, il naproxene e l'ibuprofene.

Inoltre, sono stati presi in considerazione altri FANS dotati di caratteristiche chimico-fisiche insolite, come ad esempio il paracetamolo, il

ketorolac, il tenoxicam e il diclofenac.

La presente invenzione si applica anche agli inibitori della cicloossigenasi 2, come il celecoxib ed il rofecoxib, con il vantaggio di una maggiore 5 rapidità degli effetti terapeutici.

La sperimentazione condotta con il ketoprofene, la nimesulide e l'ibuprofene da una parte e con il paracetamolo e il diclofenac dall'altra porta a ritenere che la riduzione del dosaggio terapeutico 10 osservata dipenda dalla via sublinguale in sé piuttosto che dalle caratteristiche specifiche di ciascun farmaco.

Un primo gruppo di pazienti sottoposti alla sperimentazione presentava una storia clinica di 15 ulcera peptica o, in senso più generale, di intolleranza alle preparazioni orali di FANS. In seguito, la sperimentazione è stata estesa anche a pazienti che tolleravano bene la somministrazione orale tradizionale, rilevando che anche in essi la 20 somministrazione sublinguale consente una drastica riduzione della dose terapeutica rispetto ad una formulazione orale contenente lo stesso agente antinfiammatorio.

Per illustrare l'invenzione più specificatamente sono 25 riportati i seguenti esempi non limitativi di

NC

formulazioni galeniche:

A solo titolo esemplificativo, (Esempio 3), un'altra preparazione sperimentata presentava la seguente composizione:

5	Ketoprofene	mg	25,0
	Mannitolo	mg	50,0
	Sodio saccarinato	mg	5,0
	Cellulosa microcristallina	mg	25,0
	PEG 6000 polvere	mg	2,5
10	Acido citrico	mg	12,5
	Magnesio stearato	mg	3,0
	Aroma menta	mg	5,0

A solo titolo esemplificativo, (Esempio 4), un'altra preparazione sperimentata presentava la seguente  
15 composizione:

	Ibuprofene	mg	100,0
	Mannitolo	mg	125,0
	Sodio saccarinato	mg	5,0
	Cellulosa microcristallina	mg	
20	75,0		
	PEG 6000 polvere	mg	2,5
	Acido citrico	mg	25,0
	Magnesio stearato	mg	5,0
	Aroma menta	mg	10,0
25	In generale, la formulazione in accordo		

NC

all'invenzione può essere in una forma farmaceutica scelta tra: gel, granulato, polvere, liofilizzato, capsula compressa o pasticca.

Inoltre, la formulazione farmaceutica in accordo

5 all'invenzione può comprendere un eccipiente idrosolubile e/o un eccipiente cristallino non idrosolubile con funzione di disintegrante.

Per esempio, l'eccipiente idrosolubile è il mannitol; l'eccipiente cristallino non idrosolubile 10 con funzione di disintegrante è la cellulosa microcristallina.

Inoltre, la formulazione farmaceutica in accordo all'invenzione può comprendere: un lubrificante, preferibilmente detto lubrificante è lo stearato di 15 magnesio e/o il PEG 6000 polvere; un dolcificante, preferibilmente detto dolcificante è il sodio saccarinato.

Chiaramente, possono essere utilizzati i comuni coformulanti generalmente impiegati nella tecnologia 20 farmaceutica senza alcuna restrizione.

Infine, le formulazioni in accordo all'invenzione vengono preparate secondo gli insegnamenti noti ed i procedimenti comunemente impiegati nel settore.

NC

RM 2003 A 000288



RIVENDICAZIONI

1. Una formulazione farmaceutica comprendente un agente antinfiammatorio non steroideo (FANS) caratterizzata dal fatto che detta formulazione viene somministrata per via sublinguale ed è tale da favorire la rapida disintegrazione della stessa nella cavità orale e capace di esercitare attività antinfiammatoria a dosi consistentemente ridotte rispetto ad una formulazione orale contenente lo stesso agente antinfiammatorio.
2. Una formulazione in accordo alla rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di comprendente un agente antinfiammatorio non steroideo (FANS) capace di essere assorbito dalla mucosa orale; un eccipiente idrosolubile e/o un eccipiente cristallino non idrosolubile con funzione di disintegrante.
3. Una formulazione in accordo alla rivendicazione 2, caratterizzata dal fatto che l'eccipiente idrosolubile è il mannитоло.
4. Una formulazione in accordo alla rivendicazione 2, caratterizzata dal fatto che l'eccipiente cristallino non idrosolubile con funzione di disintegrante è la cellulosa microcristallina.
5. Una formulazione in accordo alla rivendicazione 2, caratterizzata dal fatto di comprendere inoltre un

NC

lubrificante; preferibilmente detto lubrificante è lo stearato di magnesio e il PEG 6000 polvere.

6. Una formulazione in accordo alla rivendicazione 2, caratterizzata dal fatto di comprendere inoltre un dolcificante; preferibilmente detto dolcificante è il sodio saccarinato.

7. Una formulazione in accordo ad almeno una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che l'agente antinfiammatorio non steroideo FANS è preferibilmente scelto tra: nimesulide, ketoprofene, ibuprofene, paracetamolo, diclofenac, naproxene, ketorolac, tenoxicam o piroxicam.

8. Una formulazione in accordo ad almeno una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto che detta formulazione è in una forma farmaceutica scelta tra: gel, granulato, polvere, liofilizzato, capsula compressa o pasticca.

9. Uso di almeno un agente antinfiammatorio non steroideo FANS per la preparazione di una formulazione farmaceutica sublinguale per il trattamento di manifestazioni infiammatorie di vario tipo, generalmente accompagnate da dolore e febbre.

10. Uso di almeno un agente antinfiammatorio non steroideo FANS per la preparazione di una formulazione farmaceutica sublinguale in accordo ad

Na

almeno una delle rivendicazioni 1-8 per il trattamento di manifestazioni infiammatorie di vario tipo, generalmente accompagnate da dolore e febbre.

5

NC

10

15

20

25

Alcune referenze citate sono riportate di seguito:

1. Bjarnason I., Thjodleifsson B.

5 Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract, Rheumatology 1999 May, 38 Suppl 1: 24-32.

2. Boelsterli U.A.

10 Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide, Drug Saf, 2002, 25 (9): 633-648.

3. Cioli V., Putzolu S., Rossi V., Scorza Barcellona P., Corradino C.

15 The role of direct tissue contact in the production of gastrointestinal ulcers by anti-inflammatory drugs in rats, Toxicol. Appl. Pharmacol. 1979 Sep 15; 50 (2): 283-289.

4. Gabriel S.E., Jaakkimainen L., Bombardier C.

20 Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis, Ann Intern Med 1991 Nov 15, 115 (10): 787-796.

5. Davies N.M.

25 Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe?, Pharm Pharm Sci 1999 Jan-Apr; 2

(1): 5-14.

6. Roberts II L.J., Morrow J.D.

Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout, in Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, 10th edition, eds. Hardman J.G. and Limbird L.E., 2001, McGraw-Hill, pag. 687-731.

7. Pfeiffer C. J., Lewandowski L.G.

Comparison of gastric toxicity of acetylsalicylic acid with route of administration in the rat, Arch. Int. Pharmacodyn Ther. 1971 Mar; 190 (1): 5-13.

8.REFI (Repertorio Farmaceutico Italiano), 2000.

9. Wilkinson G.R.

The Dynamics of drug absorption, distribution, and elimination, in Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, 10th edition, eds. Hardman J.G. and Limbird L.E., 2001, McGraw-Hill, pag. 3-29.

10 GIU. 2003

Valerio Gioli

